

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° 573

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

ICEK KRAKOWSKI

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 8 Décembre 1907, à Pabjanice (Pologne)

ESSAI D'AUXOTHÉRAPIE CARDIO-VASCULAIRE

Président de Thèse : M. A. CLERC, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, RUE CUJAS
PARIS (5^e)

1933

ANNÉE 1933

N°

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

ICEK KRAKOWSKI

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 8 Décembre 1907, à Pabjanice (Pologne)

ESSAI D'AUXOTHÉRAPIE CARDIO-VASCULAIRE

Président de Thèse : M. A. CLERC, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

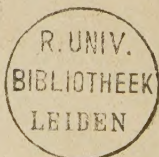
17, RUE CÜJAS
PARIS (5^e)

1933

1. — PROFESSEURS

Le Doyen..... G. ROUSSY

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologie	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	PIERRE DUVAI.
Clinique de la Tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LÉON BERNARD.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. -- AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROCC.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pharmacologie.....	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie.....	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique.....	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique.....	ECALLE.
Urologie.....	FEY.
Bactériologie.....	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	GIROUD.
Histologie.....	DE GAUDART D'ALLAINES
Oto-rhino-laryngologie.....	HALPHEN.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie.....	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène.....	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie.....	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Anatomie.....	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Pathologie médicale.....	QUÉNU.
Physiologie.....	RICHT Fils.
Chimie biologique.....	SANNIE.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie chirurgicale.....	VALLERY-RADOT.
Ophthalmologie.....	(Pasteur).
Obstétrique.....	VELTER.
Obstétrique.....	VIGNES.
	VAUDESCAL.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique médicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	N.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale.....	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale.....	METZGER.
Clinique obstétricale.....	GUENIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

M.M.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*Faible témoignage de ma grande
affection et de ma profonde
reconnaissance.*

A MA SŒUR ET A MES FRERES

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur A. CLERC

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE L'HÔPITAL LARIBOISIÈRE

*Qui nous a fait l'honneur d'ac-
cepter la présidence de cette
thèse.*

A Monsieur le Professeur agrégé E. DONZELOT

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse, en témoignage de
notre reconnaissance pour son
brillant enseignement clinique
et pour la bienveillance avec
laquelle il nous a toujours
accueilli dans son service.*

A Monsieur le Docteur N. KISTHINIOS

A Monsieur le Docteur PIERRE UHRY

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur GOSSET.

Monsieur le Professeur WIDAL (*in memoriam*).

Monsieur le Professeur Léon BERNARD.

Monsieur le Docteur AMEUILLE.

Monsieur le Docteur E. MICHON.

Monsieur le Docteur L. MICHON.

Monsieur le Docteur A. CAIN.

Monsieur le Professeur agrégé E. DOIZELOT.

Monsieur le Docteur WEISMANN-NETTER.

Monsieur le Docteur A. MORANCÉ, médecin-chef du
sanatorium d'Hendaye.

Monsieur le Professeur R. DEBRÉ.

LES SYNERGIES MEDICAMENTEUSES

La pharmacopée classique se sert depuis toujours d'associations médicamenteuses. La simple union du médicament avec son excipient constitue déjà un exemple d'une telle synergie dans le but de faciliter l'absorption de l'élément actif, sa plus ou moins rapide diffusion dans l'organisme, sa fixation ou bien son élimination.

Dans la pratique courante les mélanges de plusieurs médicaments actifs deviennent de plus en plus fréquents. En l'absence trop fréquente d'une thérapeutique pathogénique force est au médecin de recourir à la médication symptomatique et — au lieu de frapper le mal dans son origine — de s'attaquer à ses manifestations secondaires. C'est ainsi qu'il est amené à s'adresser à des médicaments agissant à la fois sur plusieurs organes ou dirigés simultanément contre plusieurs symptômes. Mais même dans les cas où le traitement étiologique s'impose, sa lenteur d'action et souvent — pour des causes plus ou moins connues — l'incertitude de son efficacité obligent le médecin à lui adjoindre des médicaments à action plus rapide et dont les effets sont plus éprouvés.

Dans d'autres cas — et surtout dans les cures pro-

longées — les médicaments paraissent bien actifs, mais soit que leurs doses thérapeutiques se trouvent trop près des doses toxiques, soit qu'un emploi prolongé facilite leur accumulation dans l'organisme et par conséquent son intoxication, leurs emploi et indications sont forcément restreints. On corrige alors ces inconvénients en recourant à plusieurs substances pharmaceutiques à action parallèle, ce qui permet de réduire notablement les doses de chacune d'elles. C'est ainsi, par exemple, qu'on obtient des anesthésiques mixtes constituées par plusieurs gaz anesthésiques qui sont inhalés simultanément (mélange de Schleich) ou qu'on prépare divers hypnotiques et sédatifs de genre « Bromidia », dont les effets se renforcent mutuellement. « Il y a dans ce cas non seulement addition, mais souvent potentialisation ou multiplication » (Tiffeneau).

Il existe enfin un autre groupe où l'on met à côté des médicaments à action apparemment différente ou même antagoniste. On arrive de cette façon à équilibrer et « diriger » l'effet recherché. C'est ainsi, par exemple, que l'ipéca contrebalance l'action asséchante de l'opium dans la poudre de Dower tout en laissant intacte son action sédative.

M. le professeur Lœper avec MM. A. Lemaire et P. Soulié ont étudié dans un article récent ces associations médicamenteuses qu'ils ont dénommées Auxothérapiques et ont décrit leurs différentes formes. « On doit bien souvent se contenter d'accoler des corps différents dans une même formule. Mais on peut

encore, assez facilement, presque spécifiquement, par des associations soigneusement calculées, renforcer un médicament, en faire saillir un élément, le décapiter même de certaines propriétés, fixer son action par l'administration de quelques ions choisis, et l'orienter par l'adjonction de produits vivants, opocri-niens ou vitines. Pour désigner... ces renforcements ou synergies... nous proposons le mot très général d'Auxothérapie, qui a le double avantage d'être très compréhensif et très précis (αὐξάνειν accroître) ».

On peut diviser, avec le professeur Lœper et ses élèves, l'Auxothérapie en plusieurs groupes : selon les organes visés (*homotopique et hétérotopique*), selon l'orientation physiologique (*iso ou hétérodynamie*), selon les ions qui entrent dans la composition des éléments cellulaires et dont les variations influencent le métabolisme même de l'élément (*A. métabolique*), et enfin selon la nature même des composants en *auxothérapie opocrinienne et bactérienne*.

Toutes ces thérapies ont pour but de se renforcer et de s'additionner ou même de se potentialiser, tout en rendant, comme nous l'avons déjà fait remarquer auparavant, le complexe médicamenteux moins toxique et, en partant, plus apte à une cure — pathogénique ou symptomatique — prolongée.

Partis de ces idées nous avons expérimenté dans le Service de notre Maître, M. le prof. agrégé E. Donzelot, sur les indications de notre Maître et ami, le docteur Kisthinios, une association médicamenteuse synergique destinée au traitement des troubles fonctionnels

cardio-vasculaires et que nous avons par la suite élargie au traitement de quelques affections provoquées par un déséquilibre du système neuro-végétatif.

Notre formule comprend l'association de faibles doses de trois médicaments agissant à la fois sur le système nerveux et vasculaire, à savoir :

Phényl-éthyl-malonyl-urée 0 gr. 015

Trinitrine (sol. au 100°) 1 goutte

Extrait pancréatique désinsuliné.. 0 gr. 15

Si nous nous reportons à la classification établie par le prof. Lœper, nous pouvons faire entrer ce complexe médicamenteux dans le groupe de l'auxothérapie hétérotopique. A l'inverse, en effet, de l'auxothérapie isotopique qui prend pour objectif un seul organe ou un même système (comme : morphine — chloral sur le système nerveux ; digitaline — ouabaine sur le cœur, etc...) l'association médicamenteuse hétérotopique met en œuvre le fonctionnement de plusieurs organes. La phényl-éthyl-malonyl-urée exerce une action sédative sur les centres nerveux thalamiques, mais elle a en plus une action vaso-dilatatrice marquée dans la sphère des vaisseaux cérébraux et constitue un médicament excellent des algies viscérales. La puissante action vaso-dilatatrice de la Trinitrine sur les vaisseaux de la partie supérieure du corps et en particulier sur les vaisseaux coronariens — d'où son usage classique dans toutes les algies précordiales et dans l'Angine de Poitrine — est bien connue. Mais de plus par son action sur les vaisseaux cérébraux elle

est extrêmement utile dans le traitement des autres troubles, comme : vertiges, lipothymies et surtout dans les anxiétés provoquées, troubles dûs probablement à un spasme artériolaire cérébral. Enfin l'Extrait Pancréatique Désinsuliné, de découverte plus récente, est connu pour ses applications thérapeutiques multiples dans l'angine de poitrine, les hypertensions artérielles et les troubles en résultant, comme d'ailleurs dans les affections vasculaires (Ulcères, maladie de Raynaud...). A ces propriétés hypotensives et trophiques s'ajoutent une action calmante sur le sympathique et une action vagotonisante.

Nous reviendrons, d'ailleurs, dans le chapitre suivant, à l'étude pharmacodynamique et physiologique détaillée de toutes ces substances.

Mais déjà la simple énumération de leurs propriétés et de leurs actions indique clairement le but thérapeutique que nous nous sommes proposé en les associant. Ces trois substances, en effet, par leur même orientation physiologique, constituent un exemple d'auxothérapie homodynamique. Leur action individuelle antispasmodique et calmante se trouve grandement renforcée par leur accollement. Elles devraient donc agir dans tous les cas de spasmes artériels, d'hyperexcitabilité vasculaire, d'algies d'origine neuro-vasculaire ou de déséquilibre neuro-végétatif et des symptômes qui en résultent. Les résultats que nous avons obtenus chez des malades que nous avons suivis pendant plusieurs mois à un an et davantage dans le Service de notre Maître M. Donzelot et dans d'autres services ont confirmé nos espérances.

Nous nous sommes surtout efforcés de supprimer ou tout au moins d'atténuer les troubles fonctionnels. Notre médication n'étant pas étiologique, ce n'est pas à la racine du mal que nous nous adressions, mais à ses manifestations secondaires. Il ne sera donc pas étonnant que nous n'ayons pas obtenu, dans les observations qui vont suivre, d'amélioration organique comme : amélioration d'une sclérose artérielle généralisée ou baisse marquée de la tension artérielle. Cette médication étant purement symptomatique, elle visait essentiellement et uniquement une amélioration sinon une guérison fonctionnelle. Ses petites doses et l'absence de toxicité en permettaient une cure prolongée.

Nous avons divisé nos malades, d'après les symptômes principaux qu'ils présentaient, en quelques groupes, et nous pouvions ainsi mieux contrôler le mode d'action et l'efficacité du produit, comme nous l'avons déjà souligné non sur la maladie, mais sur les symptômes.

Nous rapporterons, dans les pages qui suivront, l'action de cette association : gardenal-trinitrine-extrait pancréatique désinsuliné dans les :

Palpitations et Extrasystoles;

Céphalée des hypertendus;

Anxiété-insomnies et algies précordiales.

LA PHENYL-ETHYL-MALONYL-UREE

La gardénal ou phényl-éthyl-malonyl-urée se présente sous la forme d'une poudre cristalline, inodore, à saveur un peu amère. Il est peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool et les alcalis dilués. On peut le prescrire en injections sodiques, mais il se prend surtout en comprimés à 0 gr. 01, 0 gr. 05 ou 0 gr. 10 par voie buccale.

Il appartient à la série barbiturique et comme les autres véronals, il exerce son action, à la dose moyenne, sur les centres thalamiques du sommeil; l'action se porte aussi sur les centres corticaux. Mais le phéno-barbital n'est guère utilisé comme hypnotique. Son indication princeps est réalisée dans le traitement de l'épilepsie. Il agit alors en diminuant l'excitabilité des zones psycho-motrices, mais pour certains auteurs cette action est due à une vaso-dilatation cérébrale. En tout cas l'action du gardénal n'est que temporaire et les crises qui avaient disparu ou s'étaient atténuées pendant le traitement réapparaissent un certain temps après la cessation de la cure.

A côté de cette action anti-épileptique le gardénal est utilisé chez l'adulte comme *sédatif nerveux* dans

les psychoses et les états d'excitation intellectuelle. Il est prescrit alors à doses faibles et doit son efficacité à la vaso-dilatation, surtout marquée dans la sphère des vaisseaux cérébraux. Mais nous voulons surtout insister sur l'action bienfaisante de ce médicament — à doses faibles et à administration continue — dans les algies viscérales en général et dans les troubles fonctionnels cardio-vasculaires en particulier.

C'est M. le prof. agrégé Sézary qui, le premier, en 1924, frappé par l'effet sédatif du luminal dans les algies viscérales et les causalgies, l'applique dans le traitement des algies précordiales et de l'angine de poitrine. Son action s'est montrée heureuse dans toute une série d'observations relatées par M. le professeur Sézary. Le gardénal s'est révélé un sédatif remarquable des crises angoissantes et comme préventif de premier ordre. Il s'est montré actif là où tous les autres traitements, étiologiques ou symptomatiques ont échoué. Là, comme ailleurs, cette action n'est que temporaire et se prolonge peu après l'interruption du traitement, mais son efficacité est remarquable. Non seulement l'ingestion de quelques comprimés de gardénal calme les crises douloureuses déjà déclanchées et prévient contre de nouvelles attaques, mais encore — et ce n'est pas de moindre importance — elle exerce une action calmante continue et bienfaisante sur le psychisme du malade, action directe sur les vaisseaux cérébraux, et indirecte. Les malades améliorés sont peu à peu débarrassés de la hantise de ces crises pénibles.

M. Sézary revient, en 1926, à la Société Médicale des Hôpitaux, sur le traitement préventif des crises d'angine de poitrine par le gardénal, relate de nouvelles observations et ajoute en manière de conclusion : « J'ai noté, en effet, en 1924, que le gardénal à la dose de 10 à 30 cgr. par jour a une action symptomatique souvent assez rapide, quelquefois lente, sur le nombre et l'intensité des accès. Cette action est indéniable, car si l'on supprime le gardénal après que l'amélioration a été obtenue, les douleurs angineuses subissent une recrudescence au bout de plusieurs semaines ou de plusieurs mois. Ce résultat n'est cependant pas constant. Mais avec ce traitement j'ai réussi dans ce cas où toutes les autres thérapeutiques médicales ont échoué.

« Par ces traitements nous ne prétendons pas guérir les malades ni enrayer l'évolution de l'affection qui causent les crises d'angor. Nous atténuons seulement ou supprimons momentanément un symptôme particulièrement pénible en agissant vraisemblablement sur le sympathique ». M. Sézary signale encore l'action du gardénal sur les sensations que provoquaient les extrasystoles. Il est possible que tous ces troubles qui ne sont souvent que des manifestations d'un déséquilibre neuro-végétatif soient améliorés par le gardénal grâce à son action sur le vague. Enfin, signalons que si la phényl-éthyl-malonyl-urée ne semble pas avoir une influence marquée sur la tension artérielle, elle serait susceptible de prévenir dans une certaine mesure les poussées paroxystiques d'hypertension.

Ainsi si nous avons vu la tension artérielle peu descendre, chez nos malades, sous l'influence de notre traitement, nous n'avons par contre jamais surpris chez eux de coups d'hypertension paroxystique pourtant assez fréquents chez les hypertendus.

Le gardénal, comme les autres véronals, s'élimine surtout par l'urine. Son élimination est relativement lente : assez forte les quatre premiers jours elle est souvent à peine totale au bout de dix jours.

Mais le phénobarbital est peu toxique, ainsi que le prouve la tolérance remarquable chez les épileptiques qui l'absorbent sans inconvénient pendant des mois et des années et souvent à des doses assez fortes. A des doses très fortes il agit comme déprimeur des centres corticaux et peut provoquer de la somnolence. Aux doses moyennes on peut quelquefois noter, surtout au début, des petits accidents de gardenalisme (vertiges, céphalées, troubles psychiques, ou quelques éruptions sans gravité). Mais notre formule ne contient qu'un centigramme et demi de gardénal par comprimé et à la dose maxima de six comprimés par jour on ne dépasse pas 9 cgr. de gardénal par jour. Nous n'avons jamais remarqué aucun signe d'intolérance ou d'intoxication chez nos malades.

Signalons enfin que le gardénal est très bien toléré par l'estomac et est d'ailleurs employé avec succès par les spécialistes à doses fractionnées, dans les gastrites nerveuses et vagotoniques.

LA TRINITRINE

C'est le groupement NO^2 qui confère à toutes les molécules minérales ou organiques dérivées de l'acide nitreux leurs propriétés physiologiques utilisées en médecine. Les nitrites constituent en effet les représentants les plus typiques du groupe des médicaments vaso-dilatateurs par action périphérique. Cette propriété vaso-dilatatrice puissante est due à l'action directe de relâchement exercée sur la fibre lisse de la paroi vasculaire produisant une dilatation des artérioles. L'action des nitrites est exclusivement vasculaire et ne porte pas du tout sur les *centres* vaso-moteurs. La dilatation des artérioles se manifeste surtout sur la région de la face et du cou et aussi — fait important — sur les vaisseaux coronaires, d'où leur emploi classique dans l'Angine de Poitrine.

L'élargissement du calibre des vaisseaux — artériolaires, capillaires et à un moindre degré des veines — s'accompagne d'une chute intense de la pression aortique, parfois précédée d'une courte période d'augmentation, par suite de la diminution de la résistance du système pulmonaire au passage du sang (Zunz).

A ce point de vue l'action de la Trinitine, qui est un

éther nitreux de la glycérine, et quoique dérivé nitrique, est comparable à celle du nitrite d'amyle, mais elle est beaucoup moins brutale : alors que pour le nitrite d'amyle l'action se manifeste au bout de quelques secondes; la trinitrine n'agit qu'au bout de deux à trois minutes, mais ses effets sont plus durables et persistent pendant deux à trois heures.

Nous venons de signaler les propriétés vaso-dilatrices et hypotensives puissantes des nitrites en général et de la Trinitrine et leur emploi presque héroïque — dû vraisemblablement en grande partie au relâchement du spasme coronarien — dans les angines de poitrine et les algies précordiales. Mais à côté de cette indication majeure, la trinitrine manifeste également son effet dans les vertiges d'origine circulatoire, dans les troubles lipothymiques, dans certains troubles psychiques et surtout dans les anxiétés provoquées par un spasme artériolaire cérébral.

En ce qui concerne cette dernière explication, il nous a paru intéressant de rappeler brièvement l'histoire du malade qui a fait l'objet d'une communication du docteur Gilbert Robin, à la Société de Psychiâtrie de Paris (séance du 18 décembre 1930) : « Effets de la trinitrine sur certaines manifestations obsédantes considérées comme spasme de la pensée ».

Il s'agit d'un homme de 47 ans, d'une activité trépidante, d'une santé générale à toute épreuve, mais qui présente des poussées anxieuses par intervalles et que l'auteur suit régulièrement depuis plus de 4 ans. Ce malade, qui est un *fragile de l'émotivité* ne paraît

être en bon équilibre qu'en pleine activité, dans la fièvre de sa profesison. Puis, tout à coup, il subit l'atteinte d'une crise qui commence toujours par un réveil pénible, en sursaut, et se poursuit par un état de rêvasserie pénible, toujours sur le même thème d'ennuis familiaux. Le malade est inquiet, agité, irascible; il a peur de tout et éprouve alors des douleurs et des tiraillements sur le trajet du trijumeau et des nerfs de la nuque... Aucun signe neurologique, la tension artérielle est normale, 15-10 cm. Hg., pouls à 53, malade pâle, sujet aux syncopes, ROC normal. Le malade, après plusieurs tâtonnements, fut soumis à la trinitrine. L'effet fut immédiat et se poursuivit...

« Il faut reconnaître — ajoute l'auteur — que l'administration d'un agent vaso-dilatateur aussi actif que la trinitrine a transformé les conditions d'existence de ce malade. Son anxiété a été améliorée... S'il suspend le médicament et que les préoccupations reprennent, 3 gouttes de la solution de trinitrine suffisent à les chasser de nouveau. Dans les périodes de repos médicamenteux, l'angioxyl m'a paru le meilleur agent de remplacement. J'ai essayé le nitrite d'amyle. L'effet est immédiat, mais très peu durable ».

Et l'auteur conclut :

« Cette observation vise le même ordre de faits envisagés par Schiff et Trelles, étudiant *les effets de l'angioxyl dans la mélancolie avec anxiété* (Soc. de Psychiâtrie, 23 mars 1930). Il s'agit de troubles de l'irrigation cérébrale par spasme. Je suis de l'avis de Schiff et Trelles quand ils parlent de l'action tropho-

vasculaire de l'angioxyl, de préférence à son action hypotensive : on pourrait en dire autant de la trinitrine au sujet de mon malade, lequel a une tension artérielle normale et a réagit favorablement à la trinitrine ».

On n'emploie la trinitrine en pharmacie que sous forme de la solution au 100°. La dose usuelle est de trois gouttes en une fois. Nous avons incorporé dans notre préparation une goutte de cette solution par comprimé. L'effet se trouve augmenté grâce à l'action calmante et vagotonique du gardénal et trophique de l'extrait pancréatique désinsuliné. On peut prendre jusqu'à 6 comprimés par jour, de façon presque continue. L'administration répétée de trinitrine détermine chez l'homme la disparition de la céphalalgie et tend parfois à diminuer la pression sanguine et la fréquence des pulsations (Zunz).

L'EXTRAIT PANCREATIQUE DES INSULINES

Sa connaissance est d'acquisition plus récente, car sa découverte est ultérieure à celle de l'insuline et lui est en quelque sorte **secondaire**.

Plusieurs auteurs avaient constaté, en traitant des diabétiques, que l'insuline avait la propriété d'abaisser la tension artérielle. Cette baisse n'était pas proportionnelle à la quantité d'insuline absorbée et variait selon les diverses préparations de celles-ci. La substance hypotensive paraissait donc indépendante de la substance hypoglycémiante du pancréas. Les expériences multiples — chimiques et physiologiques de MM. Gley et Kisthinios ont confirmé cette façon de voir. Ces auteurs ont abouti à la conclusion qu'il existe dans le pancréas une substance hypotensive et que cette substance se trouve dans certaines insulines insuffisamment purifiées. MM. Gley et Kisthinios ont isolé cette substance à l'état de pureté et l'ont dénommée *angioxyl*. La nature chimique de ce principe hypotenseur du pancréas n'est pas encore connue, les recherches de laboratoires ont toutefois permis d'établir que l'angioxyl est différent de la choline, de l'histamine et des peptones. Les auteurs précités ont

trouvé un moyen d'étalonner physiologiquement les substances hypotensives et ont proposé d'appeler *unité de substances hypotensives* « la quantité qui, injectée brusquement dans la veine jugulaire du lapin de 2 kgr., provoque un abaissement de pression juste enregistrable ».

Les expériences de MM. Gley et Kisthinios ont été reproduites par d'autres auteurs, mais ont surtout trouvé une confirmation dans l'étude de leurs effets cliniques.

Le principal mécanisme de l'action de l'angioxyl paraît être dû à la neutralisation de divers effets de l'adréanline, d'où sa propriété hypotensive. Mais l'extrait pancréatique désinsuliné agit de plus comme vaso-dilatateur central et s'est révélé comme possédant une action trophique sur les parois des vaisseaux.

C'est encore incidemment, à l'occasion du traitement du diabète par l'insuline que l'on remarque pour la première fois son action parfois favorable sur certaines affections cardéo-vasculaires.

En 1929, M. le prof. Vaquez avec MM. Giroux et Kisthinios publient vingt observations où se manifeste l'action favorable de l'extrait pancréatique sur les crises d'angine de poitrine. De ce groupe plusieurs malades ont été porteurs des lésions organiques ou spécifiques; chez d'autres l'examen n'a révélé aucun symptôme objectif et l'angor était soit d'effort, soit de décubitus. Dans la plupart de ces cas l'extrait pancréatique désinsuliné s'est montré agissant, même là

où un traitement spécifique bien fondé et bien mené a échoué.

On pouvait se demander si cette action favorable de l'angioxyl sur les douleurs angineuses ne tient pas à sa propriété hypotensive, expérimentalement indiscutable. Mais nombre de ces malades traités et améliorés ne présentaient aucune augmentation de la pression artérielle, tandis que d'autre part les malades continuaient à souffrir alors que leur pression était abaissée. Les auteurs concluent donc que « il est à présumer que l'extrait ainsi préparé doit avoir, comme l'insuline et certainement plus qu'elle, une action trophique dont il s'agira ultérieurement de préciser la nature et l'importance ».

Ces résultats favorables dans le traitement de l'angine de poitrine ont été confirmés par plusieurs auteurs, entre autres par le prof. Leschke (de Berlin), Dimitriakoff, Mathet, etc., pour lesquels l'action favorable de l'angioxyl « paraît pouvoir s'expliquer non par une action hypotensive, mais par une action trophique vasculaire et par une action sur le système vago-sympathique ».

Mais est-ce à dire que le facteur hypotensif de l'extrait pancréatique désinsuliné reste complètement inopérant dans le traitement des troubles qui nous intéressent? Il résulte des observations de M. le prof. agr. Donzelot, et de celles d'autres auteurs, que l'angioxyl semble surtout agir dans les formes essentielles et paroxystiques de l'hypertension, les formes glandulaires, notamment, dans l'hypertension de la

ménopause. Mais là encore cette action s'exerce indirectement par la modification des parois vasculaires, les extraits pancréatiques désinsulinés possédant une action trophique remarquable. Si cette substance paraît moins active ou même quelquefois complètement inopérante dans l'hypertension chronique avec lésions artérielles et néphrite chronique, néanmoins les signes fonctionnels de l'hypertension sont toujours améliorés.

Cette amélioration des troubles cardio-vasculaires fonctionnels qui seule nous intéresse dans ce travail, a été aussi mise en évidence par MM. Kervarec et Enasresco, qui ont rapporté 52 cas suivis depuis plus d'un an. Ces auteurs écrivent :

« Parallèlement à la baisse de la tension artérielle, les malades ont remarqué que les signes fonctionnels s'atténuent. Les céphalées si pénibles, s'avanouissent. Le sommeil n'est plus troublé par une impérieuse pollakiurie. La tachycardie disparaît et les extrasystoles cessent d'entretenir chez le sujet un état d'anxiété parfois pénible. L'indice oscillométrique se relève le plus souvent ».

Ces faits justifieraient à eux seuls la thérapeutique par l'extrait pancréatique désinsuliné.

Nous avons déjà mentionné plus haut, à l'occasion de l'observation de M. Gilbert Robin, les effets bien-faisants de l'angioxyl dans le traitement des anxiétés. Ces faits ont été confirmés par d'autres auteurs, comme MM. Targowla et Rubinovitch chez des anxieux hypertendus ou non. Là encore le résultat

du médicament s'explique par son action trophique vasculaire excitante du vague et calmante du sympathique.

Disons en passant que c'est cette action trophique sur les vaisseaux qui a fait employer avec succès l'extrait pancréatique désinsuliné dans les ulcères variqueux, les artérites et la maladie de Raynaud.

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Les troubles cardiaques fonctionnels ont été longtemps négligés et leur traitement était resté encore récemment dans le domaine de l'empirisme. Les tracés électrocardiographiques pour les palpitations et les extrasystoles, l'étude approfondie des troubles de la circulation cérébrale, pour les vertiges et la céphalée, et surtout la notion nouvelle de la *neurotonie* introduite dans la Cardiologie par Eppinger et Hess ont jeté de nouvelles lumières sur cette question encore obscure des symptômes cardiaques subjectifs qui débordent largement le domaine organique de la cardiologie.

On connaissait depuis longtemps les effets antagonistes du vague et du sympathique sur le cœur. Mais l'importance des nerfs végétatifs s'est particulièrement accrue depuis qu'on attribue — à la suite des recherches modernes — les algies cardio-thoraciques, les palpitations et les extrasystoles au mécanisme commun de distonie neuro-végétative à localisation cardiaque.

Tous ces troubles fonctionnels connaissent comme base physiopathologique un excès de sensibilité des

nerfs végétatifs qui s'intriquent autour du cœur et de l'aorte : ils résultent d'une rupture de l'équilibre qui existe normalement entre le grand sympathique et le pneumogastrique et suivant la prédominance physiologique et clinique d'un de ces nerfs on groupe les cardiopathes fonctionnels en : sympathicotoniques et vagotoniques. Les épreuves de laboratoire — celle de l'atropine notamment — corroborent parfois à cette division schématique.

Mais il arrive souvent que l'épreuve de Eppinger et Hess ne tranche pas le dg. d'une manière absolue en faveur de l'une ou de l'autre de ces neurotonies, et l'hypertonie végétative totale portant à la fois sur les deux groupes antagonistes est la forme la plus fréquente, d'où l'importance de la notion nouvelle d'amphotonie.

Il en résulte une reversibilité d'action observée pour les alcaloïdes excitants ou inhibiteurs du sympathique et du parasympathique et qui a été bien mise en valeur par Danielopolu sous le nom d'amphotropisme.

Cette propriété domine le traitement des troubles fonctionnels cardio-vasculaires. Elle a contribué à l'introduction dans la thérapeutique cardiaque des médicaments neuro-végétatifs et a justifié l'emploi, jusque-là empirique de quelques autres médications dites *nerveuses* en cardiologie.

Mais si la question du déséquilibre vago-sympathique est de première importance dans le traitement des troubles fonctionnels cardiaques et vasculaires, il ne faut point négliger une autre facteur, souvent lié au premier, celui de spasme vasculaire.

C'est par le mécanisme du spasme artériel cérébral localisé qu'on explique les vertiges des hypertendus, l'anxiété et la céphalée souvent si tenace chez ces malades; c'est encore l'angio-spasme localisé que la théorie coronarienne fait intervenir dans la pathogénie de tout un groupe d'angine de poitrine : là où l'examen clinique ne révèle rien d'objectif, groupe où l'Angor pectoris est néanmoins du pronostic le plus sévère; d'où les résultats souvent heureux de la médication antispasmodique dans le traitement symptomatique de ces troubles. Il nous a semblé donc intéressant d'unir dans la même préparation pour le traitement des troubles fonctionnels des cardiopathes la médication neuro-végétative et la médication sédative, antispasmodique vasculaire;

L'accolement dans la même formule de la phényl-étyl-malonyl-urée, de la trinitrine et de l'angioxyl nous a paru répondre le mieux à ce but.

Nous avons parlé plus haut de l'action sédative du gardénal, et de ses propriétés anti-algiques (surtout marquées dans l'angine de poitrine). Il joint de plus son action vago-tonique à celle de l'extrait pancréatique désinsuliné qui est bien un exemple de médicament amphotrope agissant à la fois sur le sympathique et parasympathique.

D'autre part, tous les auteurs sont d'accord pour décrire l'action trophique vasculaire de l'anxioxyl, surtout marquée dans le domaine des vaisseaux cérébraux et coronariens. Son action s'ajoute à celle, puissante, de la trinitrine et vaso-dilatatrice cérébrale du

gardénal et leur ensemble constitue un anti-spasmodique remarquable.

Nous avons ainsi réalisé une auxo-thérapie cardiovasculaire dont les effets parallèles iso-dynamiques s'ajoutent en se potentialisant. Ceci nous a permis de n'utiliser que des doses minimales de chaque élément. Le produit ainsi obtenu — connu sous le nom de Disonyl (ex-Nidyl) — est exempt de toute toxicité tout en conservant toute son efficacité.

Comme nous l'avons déjà souligné, nous ne prétendons pas guérir des cardiopathies organiques ou faire baisser la tension. Nous nous sommes uniquement donné comme but de remédier aux troubles cardiaques fonctionnels. Nous avons pu, dans le service et à la consultation de notre Maître, M. le prof. agrégé Donzelot, suivre un grand nombre de malades pendant plusieurs mois, jusqu'à un an et davantage. Nous avons pu calmer maints anxieux et insomniaques, soulager la céphalée de maints hypertendus ou supprimer les algies précordiales. Nous ne voulons pas relater ici toutes les observations. Nous les avons divisées en quatre groupes, schématiquement tranchées et n'avons choisi que quelques observations typiques pour chaque groupe.

PALPITATINOS, EXTRASYSTOLES

Les palpitations sont — suivant la définition de Laennec — des battements de cœur sensibles et incommodes pour le malade.

Elles surviennent chez des malades atteints de lésions cardiaques organiques et chez d'autres, beaucoup plus nombreux chez lesquels l'examen le plus minutieux ne décèle rien d'anormal. On connaît la fameuse boutade de Huchard suivant laquelle un malade consultant pour des palpitations n'est pas un cardiopathe.

Ces battements douloureux du cœur vont ordinairement de pair avec un éréthisme cardiaque plus ou moins marqué et s'observent principalement chez les nerveux, les sujets impressionnables et surmenés, les femmes, les écoliers, les convalescents. Leur étiologie est diverse et l'on décrit à leur origine l'effort, la digestion, les infections, les intoxications exogènes (thé, café, tabac, alcool et endogènes, par réflexe (dysthyroïdies, maladie de Basedow, troubles ovariens, etc.). Une grande part est faite au tube digestif et surtout à l'aérophagie.

Mais — comme le remarque M. Laubry — « cette

sensibilité élective aux toxiques (thé, café)... nous amène naturellement à faire allusion à la question encore obscure des aptitudes morbides. Pourquoi tel sujet est-il incommodé par un usage modéré d'un poison dont l'abus laisse tel autre parfaitement indifférent ? et de même, à propos des troubles réflexes, pourquoi telle femme supporte-t-elle un fibrome, qui invariablement chez une autre déchaîne des crises de palpitations ? »...

Il faut donc faire intervenir un nouveau facteur de constitution individuelle, de différence de tempérament qui sont le résultat des tares ancestrales et acquises.

C'est là qu'intervient la notion de dystonie neuro-végétative. Tous ces sujets sont des vagotoniques ou des sympathicotoniques, ou encore le plus souvent des déséquilibrés vago-sympathiques à localisation cardiaque. Chez eux la médication sédative et calmante du système neuro-végétatif s'impose.

Les palpitations ne traduisent pas seulement la sensation consciente des battements cardiaques, mais encore un trouble plus ou moins profond de leur rythme. Ces malades présentent souvent des extrasystoles, liées ou non à des lésions organiques. Il est évident que le pronostic de l'aryhmie extrasystolique dépend de son étiologie. Nous ne prétendons pas guérir des lésions mais seulement agir sur leurs manifestations extérieures de choc, d'angoisse et d'algies précordiales, si pénibles pour le malade.

Ce traitement a son importance, car « *les tachycar-*

dies les plus légitimes, les plus simples, quand elles n'ont pas leurs sources dans une lésion cardiaque récidivante, malgré leur tolérance apparente, finissent par créer une insuffisance cardiaque; les formes prolongées l'entraînent fatalement ». (Laubry).

OBSERVATION I (personnelle)

Mme Ma..., 30 ans, se plaint de palpitations survenant la nuit par crises.

Examen : Pouls à 168.

Tremblement.

Légère augmentation du volume du corps thyroïde, surtout de la moitié droite.

T. A. = 13-8.

M. B. = + 23 %.

Tour du cou : 31 cm. et demi.

Traitement Lugol = 20 gouttes.

Notre assoc. méd. = 3 comprimés.

Disparition des palpitations.

OBSERVATION II (personnelle)

M. Ko..., 65 ans. Se plaint depuis deux mois de palpitations.

Céphalée occipitale matinale fréquente.

(*) Toutes les observations personnelles ont été étudiées dans le service de notre maître le Prof. agrégé Donzelot.

Quelques troubles oculaires, baisse de la vue, mouches volantes.

Examen : Bruits cardiaques normaux.

Pas de signes périphériques d'insuffisance card.

T. A. = 21-13.

Mis au traitement.

Revu au bout de 15 jours : très grande amélioration des signes fonct.

OBSERVATION III (*personnelle*)

M. Mac., 58 ans. Consulte pour palpitations, dyspnée d'effort et douleurs précordiales ne présentant aucun caractère spécial.

Examen négatif.

T. A. = 11-8-6,5.

Est mis aux comprimés de notre association méd.

Revu au bout de trois semaines : il y a amélioration des douleurs précordiales et de palpitations : la dyspnée persiste. Continue à prendre notre médication + solubaine.

OBSERVATION IV (*personnelle*)

M. Po..., 39 ans.

On constate chez ce malade, il y a 8 mois, à l'occasion d'un examen fortuit, l'existence de très nombreuses extrasystoles, dont le malade ne se plaignait nullement.

Par ailleurs, examen négatif, pas de lésions orificielles.

T. A. = 13,5-8.

Rien aux autres organes.

A noter une paralysie radiale consécutive à un éclat d'obus.

Reviens il y a un mois pour des crises de palpitations. Légère amélioration avec notre thérapeutique, 4 comprimés par jour au bout de 8 jours.

On force la dose.

OBSERVATION V

(Due à l'obligeance du Dr Kisthinios)

M. Ni..., journaliste, 65 ans, présente depuis trois ans des palpitations survenant à l'occasion d'un effort mais également la nuit, empêchant le sommeil. Rien dans les antécédents.

A l'examen du cœur on constate de nombreuses extrasystoles, tantôt isolées, tantôt en salves.

Pas de lésions orificielles.

T. A. — 16-10-7.

Le malade qui a déjà essayé, sans succès tous les médicaments hypnotiques et calmants (valériane, bromures, gardénal jusqu'à 20 gr. par jour) est mis à notre complexe médicamenteux.

L'amélioration se manifeste dès les premiers comprimés. Elle persiste depuis.

A l'examen on trouve encore quelques extrasystoles isolées.

OBSERVATION VI (*personnelle*)

Mme Mar..., 41 ans, est malade depuis 4 ans environ; à cette date elle reste au lit 6 mois pour fatigue générale (?). Depuis, se plaint de quelques douleurs précordiales et surtout d'angoisse et de palpitations qui empêchent toute vie active. Il y a 15 jours, la nuit, crise de palpitations très forte avec état sub-syncope.

A l'*examen* : cœur — bigéminisme.

T. A. — 12,5-8.

Autres organes et réflexes : normaux.

Est mise à la Quinicardine en raison d'un demi comprimé (à 0,20 gr.), matin et soir pendant les trois premiers jours de la semaine.

Revue deux mois après sans changements subjectifs ni objectifs. On lui prescrit alors notre association méd. (gardenal, angioxyl, trinitrine), 4 comprimés par jour, sans effet.

La dose est alors augmentée (6 par jour). La malade est revue 8 jours après : malgré l'excès de travail, elle constate une très grande amélioration des troubles fonctionnels. N'a plus présenté de crises de palpitations, ni d'angoisse.

A l'*examen* : le bigéminisme existe toujours.

Revue plus tard : l'amélioration fonctionnelle persiste.

CEPHALEE DES HYPERTENDUS

Il ne s'agit pas là de la céphalée des cardiaques au moment de décompensation. Elle est alors noyée dans tout un cortège d'autres signes nerveux : torpeur, paralysie incomplète, respiration de Cheyne-Stokes, etc. et qui reconnaissent tous comme base anatomique le cerveau cardiaque, c'est-à-dire : congestion des méninges; œdème sous-arachnoidien et hydropisie ventriculaire.

Chez un grand nombre d'hypertendus la céphalée avec, souvent, ses signes particuliers de douleur gravative frontale ou occipitale, survenant le matin et se dissipant au cours de la journée, est un des signes les plus précoces et constants, et les amènera à consulter.

Mais, quoi qu'elle soit caractéristique de l'hypertension artérielle, elle n'est pas propre à celle-ci et se voit aussi chez les cardio-rénaux, les athéromateux ou les syphilitiques sans pression sanguine augmentée.

Elle témoigne dans tous ces cas d'une insuffisance circulatoire cérébrale et est due fréquemment à un spasme artériel localisé. Elle s'apparente de la façon

à la migraine et forme un syndrome circulatoire spasmodique et neurotonique comme l'asthme est un symptôme respiratoire spasmodique.

Nous avons vu chez plusieurs de nos malades la céphalée céder à notre médication antispasmodique et vasculaire sans qu'il y eût une baisse marquée de la tension artérielle au sphygmomanomètre. On peut donc admettre que l'association médicamenteuse trinitrine-gardénal-extrait pancréatique desinsuliné a agi sur l'angio-spasme localisé. Cette atténuation de la céphalée a d'ailleurs, d'autre part, coïncidé souvent avec l'amélioration fonctionnelle d'autres signes comme les vertiges, syncopes ou anxiété, qui tous peuvent s'expliquer par le même mécanisme de troubles spasmodiques de l'irrigation cérébrale.

Nous voulons enfin attirer l'attention sur la notion nouvellement introduite en pathologie cardio-vasculaire par M. le Prof. Vaquez, d'hypertension moyenne. Quoique l'hypertension solitaire moyenne paraisse rare, il se peut que dans nombre de cas elle se trouve à l'origine de troubles multiples décrits dans le cadre de petits signes de Dieulafoy et qu'elle passe inaperçue faute d'avoir été cherchée.

Pour notre part, nous avons toujours mesuré les trois tensions : maxima, moyenne et minima, et avons le plus souvent trouvé la tension moyenne parallèle à la pression minima. Toutefois, dans un de nos cas publiés (malade M. Mo...) nous pouvons soupçonner l'existence d'une hypertension moyenne solitaire, la T. A. max. et min. ayant été trouvée normale chez

cet homme jeune et sa tension moyenne était à plusieurs reprises de 10 (au lieu de 8-9).

Quoi qu'il en soit notre complexe thérapeutique s'impose dans le traitement de la céphalée chez les hypertendus. Il agit grâce aux propriétés antispasmodiques et trophiques vasculaires de ses constituants et nous a fourni de très beaux résultats dans tous les cas.

OBSERVATION VII (*due à l'obligeance du Dr P. Uhry*)

M. Mok..., ingénieur, 28 ans.

Soigné en ville depuis plusieurs mois, sans succès, pour *céphalée*, on lui avait trouvé à l'examen radiologique une légère ectasie aortique (?).

Vu par M. Uhry. L'examen clinique ne révèle rien d'anormal si ce n'est qu'une augmentation de la tension moyenne qui est à 10. Par contre, aucun signe clinique d'ectasie aortique... Réflexes normaux, pas d'Argyll.

Pas d'antécédents de rhumatisme art. aigu, ni de chancre, aucun stigmate de spécifité.

En attendant les résultats de laboratoire le malade est mis à l'iode, sans succès.

Rien dans les urines. Urée sanguine dans les limites normales. B. W. entièrement négatif. A la télé-radioscopie, cœur et aorte normaux.

Mis au traitement, amélioration immédiate, qui disparaît dès la suppression du médicament.

OBSERVATION VIII (*personnelle*)

M. Val..., 54 ans, souffre depuis 7 mois environ d'une *céphalée* opiniâtre à prédominance occipitale, particulièrement nette le matin. Il présente, de plus, des *vertiges*, des *mouches volantes*, des *bourdonnements d'oreille*, de la *cryesthésie*.

A l'*examen* :

Claquement aortique.

T. A. — 21-14.

Mis à notre traitement.

Revu 15 jours après : Amélioration très marquée de tous les signes subjectifs.

Céphalée presque entièrement disparue, plus de vertiges, diminution de bourdonnements d'oreilles et de la cryesthésie.

Objectivement, pas de changement.

OBSERVATION IX (*personnelle*)

M. Del..., 35 ans, manutentionnaire.

Se plaint depuis plusieurs années de *douleur* précardiale survenant surtout à l'occasion d'un effort. C'est une sensation de piqure très douloureuse qui s'atténue lentement. Souffre en outre de *céphalée* et de *vertiges*.

A l'*examen* :

Cœur régulier.

Deuxième bruit aortique claqué.

T. A. — 19-12,5-11,5.

A noter chez lui une coloration érythrosique du cou et du thorax. Mis au traitement. Pas de changement au bout de huit jours. On lui conseille de changer de métier. Prend travail de bureau. Continue le traitement.

Amélioration très marquée de tous les signes fonctionnels. Sa T. A. est de 14-9,5.

OBSERVATION X (*personnelle*)

Mme Col..., 40 ans, est envoyée par son médecin pour hypertension. Se plaint de dyspnée d'effort, mais surtout de céphalée occipitale très tenace, empêchant souvent le sommeil.

Examen :

Tachycardie.

T. A. = 31-18.

On constate en outre l'existence d'une tumeur du lobe droit du corps thyroïde et une légère exophthalmie.

L'ablation de cette tumeur à l'anesthésie locale est pratiquée en janvier 1932 par le Dr Mour. Pendant un mois la malade se trouve mieux. La T. A. descend à 24-12,5.

Au mois de mars, les signes physiques restent à peu près sans changement (T. A. = 23,5-14; P. = 120).

Mais la céphalée réapparaît. Mise au lugol, sans amélioration. La T. A. se montre, le 8 avril, 26,5-16,5.

On la met alors au complexe gardénal-angioxyl-trinitrine. Amélioration notable des signes subjectifs dès les premiers jours : la céphalée s'atténue pour disparaître ; le sommeil devient normal, les signes physiques ne varient pas (T. A. = 25-16).

Cette amélioration fonctionnelle, sous l'influence du traitement, se maintient déjà depuis plusieurs mois. La malade a essayé d'interrompre son traitement, mais chaque fois la céphalée réapparaît, pour disparaître de nouveau avec la reprise du traitement.

Revue un an après : on continue le même traitement en y ajoutant la Natirose et Post-hypohyse.

OBSERVATION XI (*personnelle*)

M. Me..., 51 ans, est malade depuis cinq mois environ. En effet, à cette époque, il commence à souffrir de céphalée à prédominance occipitale, très violente, tenace, ne cédant à aucune médication. Comme sa vue baissait il consulte un oculiste qui constate une amaurose droite et conseille un examen médical.

Le médecin consulté trouve chez lui une T. A. = 31-18. Son taux d'urée dans le sang est de 0,44. Un B. W. pratiqué se montre négatif. Rien dans les urines.

Quand nous voyons le malade il est très asthénisé.

Il nous supplie surtout de soulager sa céphalée qui, depuis bientôt un mois, empêche tout sommeil.

A l'examen on trouve :

Tachycardie régulière à 120 avec bruit de galop.

T. A. = 27,5-15,5.

Foie un peu gros mais non douloureux.

Pas d'œdème.

Pas de stigmates de spécificité, pas d'Argyll.

Tous les réflexes marchent bien.

On le met à notre traitement.

Le malade revient 15 jours après, le 8 juillet :

Amélioration très nette de la céphalée, bon sommeil. Objectivement, pas de changement.

Il est remis au traitement et aux pilules de Lancereaux.

Revu le 22 juillet : l'amélioration fonctionnelle persiste; objectivement *idem*. Continue de prendre les pilules et nos comprimés.

Revu, depuis, à plusieurs reprises. Aggravation de l'état général. Le malade s'achemine fatalement vers l'insuffisance cardiaque et reste à la merci du moindre accident, mais l'amélioration de la céphalée persiste sous l'influence de notre traitement.

Remarquons en passant que ce malade à sa seconde visite nous est revenu avec une lettre de son médecin traitant nous demandant de lui indiquer le nom du produit qui a si merveilleusement réussi chez son client, pour qu'il puisse le prescrire à son frère, hyper-tendu lui aussi, qui souffre d'une céphalée opiniâtre.

OBSERVATION XII (*due à l'obligeance du D^r P. Uhry*)

Mme Gal..., 50 ans, femme de chambre. Entre dans le service pour des troubles décrits sous le nom de « petits signes de Brightisme » :

Céphalée, vertiges, bourdonnement d'oreilles, mouches volantes, etc...

La céphalée est surtout marquée, matinale, gravitative, opiniâtre.

Pas de lésions cardiaques.

T. A. = 21-13.

Urée sanguine : 0,38 gr.

B. W. = H8.

Mise à notre complexe thérapeutique.

Amélioration immédiate. Revue à plusieurs reprises à la consultation.

Amélioration persiste, disparition des troubles fonctionnels, T. A. = 18-11.

VERTIGES, SYNCOPES, ANXIETE

Nous avons groupé dans le même chapitre les vertiges, les syncopes et l'anxiété quoique leur pathogénie semble disparate. Mais il est très difficile de tracer une ligne de démarcation nette entre les différents troubles cardio-vasculaires fonctionnels. Leurs manifestations cliniques s'intriquent chez le même individu et il faut supposer qu'à la base d'eux tous se trouvent le « tempérament pathologique », terme jusqu'à présent volontairement vague mais qui tend, à la suite des recherches modernes, de prendre une signification déterminée. Pour le moment on peut lui substituer les termes d'hyperexcitabilité nerveuse, d'hypervagotonie ou au moins de dystonie neuro-végétative.

Anatomiquement, tous ces troubles limités aux cardiaques, peuvent s'expliquer dans nombre de cas, par un défaut d'irrigation cérébrale. Si souvent ils s'accompagnent de lésions organiques, d'autres fois ils résultent d'un réflexe plus ou moins lointain, chez des sujets particulièrement disposés.

D'après la définition de Claude Bernard, « la syncope est due à la cessation momentanée des fonctions

cérébrales par suite de l'interruption de l'arrivée du sang dans le cerveau. » Ces troubles subits d'irrigation des centres nerveux — ajoute Barrié — relèvent suivant les cas, tantôt d'une perturbation directe des centres nerveux, tantôt d'un trouble réflexe.

La syncope peut être un accident très brusque, survenant sans prodrome. Mais le plus souvent elle est annoncée par des troubles d'ordre lipothymique : vertiges, malaises profonds, sensation de vide cérébral, d'obscurcissement visuel, etc.

Il n'y a souvent entre la lipothymie, les vertiges et les syncopes qu'une différence de degré. Toutes ces manifestations s'accompagnent d'un état d'angoisse, mais cette anxiété peut survenir isolément et provoquer de l'insomnie ou des troubles psychiques plus ou moins marqués.

On suit bien cette graduation de symptômes dans le pouls lent permanent, où suivant le nombre des pulsations plus ou moins rares, les troubles peuvent aller des simples vertiges à la lipothymie jusqu'à la syncope mortelle.

Mais si, dans la maladie de Stokes-Adams, on peut en quelque sorte prévoir les symptômes car leur apparition dépend du nombre des pulsations, il n'en est point ainsi dans d'autres maladies cardiaques où les vertiges et les syncopes sont d'apparition plus capricieuse, quoique de pronostic aussi grave:

Il faudrait surtout insister sur le facteur coronarien, auquel nous reviendrons en traitant les algies précordiales. Ces troubles surviennent en outre dans

l'infarctus du myocarde, les myocardites, les lésions valvulaires et les thromboses cardiaques, dans les lésions nerveuses, mais sont souvent d'origine réflexe.

Nous avons traité par notre association médicamenteuse avec succès nombre d'insomniques et de petits anxieux. Nous rapporterons brièvement les observations de quelques-uns d'entre eux. Chez d'autres — quand les cas se présentaient — nous y avons joint une médication étiologique.

Nous croyons l'auxothérapie vagotonisante et sédative judicieuse dans tous ces troubles, ainsi que l'a encore affirmé P. Dillard pour les anxiétés neuropathiques, dans sa thèse récente.

OBSERVATION XIII (*personnelle*)

M. Bas..., 50 ans, manœuvre, se plaint depuis quelques mois de *dyspnée d'effort, palpitations et vertiges*. Accentuation de ces troubles depuis 8 jours.

Pas de douleurs précordiales. Bon sommeil.

Examen :

Tacycardie avec extrasystoles en salves, surtout après effort. T. A. = 14-9,5 (Sphygmo).

Traitement : 4 comprimés de notre association. Amélioration des signes fonctionnels.

OBSERVATION XIV (*personnelle*)

M. Bob..., 50 ans, consulte pour syncopes dont il souffre depuis plusieurs années, mais leur fréquence a augmenté dernièrement (trois fois en 15 jours).

Ces syncopes surviennent à l'occasion d'une émotion, d'un changement de température. Le malade pressent sa crise.

Tout tourne autour de lui, et il tombe sans connaissance. Il n'avait jamais présenté de convulsions. Pendant la syncope il est très pâle, perd quelques fois ses urines, jamais de morsure de langue. La durée de la crise est de quelques minutes. Après la crise, sueurs abondantes ; entre les crises le malade est bien portant, mais se plaint de vertiges et de bourdonnements d'oreilles.

Un examen oto-rhino-larynogologique, fait récemment, s'est montré négatif. Rien dans les antécédents. Marié, femme et deux enfants bien portants.

Rien au cœur. T. A. = 13-7,5. Autres organes normaux. Réflexes normaux.

Mis au traitement, 3 comprimés par jour pendant 10 jours. Nettement amélioré. Plus de crises.

OBSERVATION XV (*personnelle*)

M. Ja..., 48 ans. Crises dyspnéiques brusques avec phénomènes vaso-moteurs importants (pâleur), perte incomplète de connaissance, légers mouvements con-

vulsifs; après la crise, grande fatigue. Depuis un mois 3 crises.

Antécédents : Tétanos en 1914. Traité pour hypertension art. depuis 2 ans.

Examen :

Cœur : éclat du deuxième bruit aortique.

T. A. = 17-10,5.

Leucoplasie (?), réflexes normaux.

Mis au traitement pendant 20 jours.

Très amélioré, n'a plus présenté de crises. Objectivement, *idem*.

OBSERVATION XVI (*personnelle*)

M. Agh..., 48 ans, vient consulter pour deux syncopes survenues l'une le 1^{er} novembre, l'autre le 20. Syncopes que rien ne faisait prévoir si ce n'est un léger malaise immédiatement avant la perte de connaissance. Elles sont survenues dans les mêmes conditions, le matin, en plein air. La perte de connaissance est totale et dure dix minutes environ. T. A. = 12-9.

Le malade est mis au traitement 3-6 comprimés par jour.

Disparition de syncopes et diminution des douleurs. T. A. = 12-8.

OBSÉRVATION XVIII (*personnelle*)

Mme Lhu..., 76 ans. Entre dans le service pour tachyarythmie avec signes d'insuffisance cardiaque. T. A. = 19-9.

A été mise aux injections intraveineuses d'ouabaine et ensuite à la digitaline. Malgré la très grande amélioration des signes physiques, la malade continuait à se plaindre d'angoisse et de quelques palpitations; on ajoute au traitement précédent notre association en sirop.

Les troubles fonctionnels se sont immédiatement atténués pour disparaître complètement par la suite.

OBSERVATION XVIII (*personnelle*)

Mme Mou..., 50 ans, artiste. Entre dans le service pour diabète avec glycosurie et présence des corps acétoniques dans les urines. Présente de plus des signes de polynévrite, surtout très accentuée à la jambe droite, qui est très douloureuse. Ne dort plus depuis plusieurs nuits à cause de ces douleurs et est dans un état de nervosité que le gardénal à assez fortes doses ne réussit pas à calmer. Cette malade est mise à un régime approprié et à l'insuline. De plus, elle prend chaque soir 2 comprimés de notre thérapeutique. Dès la première prise elle récupère

son sommeil. Elle continue le traitement jusqu'à la guérison de la polynévrite. A essayé pendant ce temps, à plusieurs reprises, de supprimer le médicament, mais l'insomnie réapparaissait.

OBSERVATION XIX (*personnelle*)

M. Fr..., 48 ans. Souffre d'instabilité nerveuse depuis la guerre. Est soigné depuis trois ans pour de l'hypertension. Se plaint actuellement de vertiges, d'angoisse nocturne, de dyspnée d'effort, de douleurs dans la région précordiale avec irradiation dans l'épaule gauche.

Examen : Malade trémulant, inquiet. Cœur paraît normal. T. A. = 22-15. Les autres appareils sont normaux. Léger œdème malléolaire le soir.

Sous l'influence de notre traitement, le malade est très nettement amélioré au point de vue subjectif. Ne présente plus de vertiges ni d'algies précordiales, est plus calme et la sensation d'angoisse s'est très atténuée.

A l'*examen* physique on trouve une T. A. — 20-12,5. Et à la pointe une ébauche du bruit de galop. Continue à prendre les comprimés et les pilules de Lancereaux.

ALGIES PRECORDIALES

Ce sont des crises douloureuses dans le domaine des nerfs sensitifs du cœur et dont la manifestation la plus complète et la plus typique est constituée par la classique angine de poitrine.

La brusque excitation des nerfs sensitifs du cœur provoque des réflexes pathogènes à point de départ cardiaque, car la projection périphérique sensitive et motrice est réglée par la disposition métamérique de l'axe médullaire et la distribution segmentaire de ses nerfs : derniers cervicaux et premiers dorsaux.

Ces réflexes sont les suivants : 1° viscéro-sensitif ; 2° parfois viscéro-moteur dans le même domaine nerveux, c'est-à-dire : muscles de la partie gauche du thorax et de l'épaule et du bras gauche ; 3° un réflexe vaso-moteur et 4° des manifestations psychiques et anxieuses, reflet cérébral de la douleur.

Tous ces réflexes peuvent être au complet, mais souvent le réflexe viscéro-sensitif existe seul et tout se limite à une douleur cardio-thoracique pénible.

Il résulte de cette pathogénie que les causes des angines de poitrine peuvent être multiples, suivant l'excitation, et par conséquent, on ne peut parler des fausses angines de poitrine.

Le pronostic est toujours réservé et peut être très

grave à cause de la possibilité d'une syncope et de mort subite. Mais, en dehors de cette complication extrême, il peut se créer chez ces sujets prédisposés un véritable état de mal anxieux rendant la vie intenable. M. Laubry le dit justement :

« En vertu d'une loi physiologique connue, l'ébranlement d'un centre nerveux crée pour lui un état d'excitabilité qui le rend d'autant plus vibrant et sensible. D'autre part, pour une même cause, les réflexes deviennent plus marqués, plus complexes et, d'autre part, ils persistent alors que la cause a disparu, s'est atténuée, ou que d'autres causes lointaines, et auparavant inefficaces, surgissent. Avec le temps, si l'algie n'est pas calmée, elle apparaît sans raison, sans qu'on puisse établir les circonstances de sa genèse. Elle garde la même intensité qui ne permet d'en rien préjuger, ou elle revêt des caractères qui la transfigurent, et qui établissent toute une série de faits de passage entre elles et les douleurs constrictives si impressionnantes et si significatives. »

On trouve souvent à l'origine de l'angor pectoris une lésion cardiaque ou aortique, mais le plus souvent on ne décèle aucune lésion organique et l'on admet la théorie coronarienne. Il s'agit alors d'un spasme des vaisseaux coronariens du myocarde qui provoque l'excitation des nerfs sensitifs du cœur.

De multiples médications étiologiques — suivant la pathogénie — ont été proposées, mais il faut avouer que jusqu'à présent elles se sont montrées — y compris la médication antispécifique et l'intervention

chirurgicale — trop fréquemment inopérantes. Force nous est donc de recourir à la médication symptomatique.

Nous avons montré plus haut les effets bienfaisants sur les algies précordiales, du gardénal, de la trinitrine et de l'angioxyl pris séparément. En accolant ces trois médicaments nous avons obtenu un médicament antiangineux très actif dont les résultats cliniques ont pleinement répondu aux espérances.

OBSERVATION XX (*personnelle*)

M. Ka... Se plaint depuis trois semaines, après le repas de midi et au cours de la marche, d'une sensation de picottement précordial et surtout épigastrique avec douleurs antibrachiales droite et gauche. Jamais d'épisode douloureux en dehors de ce moment et notamment jamais la nuit.

Examen : Cœur, souffle systolique de la pointe, bruit de galop, clangor à la base. T. A. = 18-11.

Antécédents : 4 crises de RAA., la première à 6 ans. Un B. W. fait il y a quelques années : négatif.

Mis au traitement. A été très amélioré par les dragées.

OBSERVATION XXI (*personnelle*)

M. Men..., 52 ans, vient pour une douleur siégeante principalement derrière le sternum, sans irradiation, survenant après effort, repas, émotion ou à froid.

Dyspnée d'effort. Palpitations. Troubles de la vue : diplopie, mouches volantes.

Examen : Bruits assourdis. T. A. = 15,5-8,5.

Mis au traitement (4 à 6 comprimés par jour).

Amélioration fonctionnelle considérable. T. A. = 12-8,5.

OBSERVATION XXII (*personnelle*)

M. Dec..., 46 ans. Consulte pour douleurs rétrosternales constrictives irradiant dans les deux membres supérieurs, apparaissant à la marche. Cèdent au repos. Leur début remonte à un mois.

Cœur : pointe abaissée. Rien à l'auscultation. T. A. = 12-8.

A été mis au traitement. On lui a prescrit des dragées de Natirose en cas de crises. A été nettement amélioré. N'a pas eu d'occasion de prendre la Natirose, car n'a plus présenté de crises.

OBSERVATION XXIII (*personnelle*)

M. Lem..., 38 ans. Le début de ses troubles remonte à il y a un mois. Se plaint de crises de dyspnée avec sensation de striction rétrosternale sans angoisse ni irradiation, survenant la nuit (à minuit et à 3 heures du matin) ou dans la journée à l'occasion d'un effort ou d'une émotion. Ces crises durent environ un quart d'heure.

Entre les crises le malade est gêné à l'effort et essoufflé.

Antécédents : à l'âge de 20 ans, crise de RAA., a gardé le lit pendant 6 mois. Pas d'antécédents de syphilis.

A l'examen : cœur régulier avec légère tachycardie, pas de bruits adventices. T. A. = 16-11,5. Autres organes et réflexes normaux.

Mis au traitement. Revu 15 jours après : amélioration de tous les troubles subjectifs. Plus de crises. Dit cependant souffrir de manière permanente de la région précordiale. T. A. = 15-9,5.

La douleur précordiale cède à une injection locale de novocaïne.

OBSERVATION XXIV (*personnelle*)

M. Lou..., 60 ans. Soigné jadis à la Pitié pour douleurs type angineux. Revient actuellement pour douleurs permanentes avec de temps en temps des exacerbations, siégeant dans région précordiale et irradiant dans le bras gauche. D'ailleurs les localisations au bras gauche, surtout au poignet, semblent prédominer et peuvent survenir isolément.

A l'examen : cœur, tendance au galop. T. A. = 18,5-12-11,5. Orthodiagramme : hypertrophie du ventricule gauche. Aorte = 3,5.

A été très nettement amélioré par les dragées de notre association.

OBSERVATION XXV (*personnelle*)

M. Lar... Edmond, 42 ans, ajusteur. Consulte pour douleurs précordiales. A présenté en effet 3 crises de *douleurs précordiales* sans irradiation, *avec angoisse*. La première il y a 3 ans, après effort; la deuxième il y a 6 mois, après contrariété; la troisième dernièrement, après effort.

Pendant chaque crise : douleurs très vives, palpitations, sensation de mort imminente. Entre ces crises, persistance de tous ces troubles atténués.

Examen : Cœur normal, T. A. = 13-10-8 (au mètre). Pas de signes périphériques d'insuffisance cardiaque. Leucoplasie commissurale. Pas d'Argyll. Réflexes normaux. Urée sanguine, 0,30 gr. B. W. = H8.

Mis au traitement. Revu après 8 jours. Amélioration notable de tous les signes fonctionnels.

L'amélioration persiste.

OBSERVATION XXVI

(*Due à l'obligeance du Dr Kisthinos*)

M. Rall..., 53 ans, présente à la suite de crises de RAA. une double lésion mitrale bien compensée jusqu'à l'âge de 50 ans. Il y a 3 ans apparaissent pour la première fois des signes de décompensation cardiaque qui ont été jugulés par un traitement digitalique.

Mais il y a 2 ans, surviennent des signes d'insuffi-

sance cardiaque antérieurement traités avec succès par la digitaline. Depuis, le malade subit régulièrement un traitement d'entretien digitalique. *Il y a un an*, surviennent des crises *douloureuses précordiales*, avec constriction rétrosternale et irradiation dans le bras gauche.

Ces crises ont été provoquées par l'effort.

Le traitement toni-cardiaque n'influence pas la douleur; le malade est soumis alors à Alexandrie à un traitement par l'angioxyl en piqûres (une série). Ce traitement a été suivi d'une disparition de douleurs pendant 7 mois.

Il y a 3 mois, les crises angineuses réapparaissent et ne sont point améliorées par le gardénal à fortes doses (20 ctgr. par jour).

Nous voyons le malade pour la première fois il y a un mois et demi. Il se présente avec des signes de décompensation et crises douloureuses.

A l'examen du cœur on trouve une *arythmie* complète. Sa T. A. = 18-11, semble-t-il (elle est difficile à prendre à cause de l'arythmie).

Le traitement digitalique, tout en amenant une amélioration des signes d'insuffisance cardiaque, n'influence guère les algies précordiales. Nous ajoutons alors à la digitaline les dragées de notre traitement (3 par jour), pendant 10 jours. Pendant cette décade il n'y a pas de crises. On suspend le traitement et les crises réapparaissent, mais moins intenses et de durée moindre.

On reprend le traitement; les crises disparaissent.

CONCLUSIONS

Parmi les multiples troubles cardio-vasculaires fonctionnels, nous nous sommes surtout préoccupés des palpitations et des extrasystoles, de la céphalée des hypertendus, des vertiges, des syncopes, de l'anxiété et des algies précordiales.

Tous ces troubles, de fréquence extrême, surviennent surtout chez des sujets prédisposés, de constitution spéciale : hyperexcitables, neurotoniques (hyper-vagotoniques, hypersympatricotoniques) ou déséquilibrés neuro-végétatifs. Ces symptômes sont souvent spasmodiques à localisation centrale et coronarienne : le défaut de l'irrigation cérébrale et coronarienne constitue leur base commune.

Pour les traiter, il faut donc :

1° Agir sur le système vago-sympathique, en le calmant et en l'équilibrant;

2° Agir sur l'élément spasmodique;

3° Agir enfin sur l'éléments vasculaire et en particulier sur les vaisseaux cérébraux et coronariens.

L'auxothérapie cardio-vasculaire, constituée par l'association médicamenteuse : gardénal — trinitrine — extrait pancréatique désinsuliné, répond à cette triple indication, car :

— le gardénal et l'angioxyl ont une action vagotonisante et calmante du système vago-sympathique marquée.

— le gardénal est un médicament antispasmodique puissant.

— les trois médicaments ont une action dilatatrice heureuse sur la circulation coronarienne (trinitrine, angioxyl) et cérébrale (angioxyl, gardénal, trinitrine). L'extrait pancréatique désinsuliné a une action trophique vasculaire très marquée. Enfin, le gardénal ajoute à ses propriétés précitées une action anti-algique viscérale, dont les effets, particulièrement dans l'angine de poitrine, ont été très vantés par M. Sézary.

L'accolement de ces trois médicaments isodynamiques, à action physiologique parallèle, fournit un produit très actif, où les effets de chaque médicament constitutif non seulement s'ajoutent aux autres, mais se potentialisent, suivant une loi pharmacodynamique générale.

Ceci nous a permis de diminuer les doses de chaque médicament et d'obtenir un produit sans aucune toxicité et de tolérance remarquable.

Nous avons obtenu avec cette synergie médicamenteuse les effets les plus heureux dans tous les troubles mentionnés plus haut.

Ce traitement étant purement symptomatique, il faut le continuer longtemps et lui associer toujours, si le cas le permet, une médication étiologique et pathogénique.

Vu : le Doyen

G. ROUSSY.

Vu : le Président

A. CLERC.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

LÆPER, LEMAIRE et SOULIÉ. — Auxothérapie. (*Presse Méd.*, nov. 1931, N° 90).

CLERC (A.). — Maladies du cœur et des vaisseaux. Masson, 1931.

DONZELOT (E.). — Le traitement des hypertensions artérielles. (*Monde Médical*, N° 747, 1929).

LAUBRY. — Leçons de Sémiologie cardio-vasculaire. Troubles fonctionnels. Doin, 1924.

SÉZARY. — Traitement préventif des crises d'angine de poitrine par le gardénal. (*Progrès Méd.*, 18 oct. 1924. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 25 juin 1926).

VAQUEZ, GIROUX et KISTHINIOS. — De l'action de certains extraits pancréatiques dans le traitement de l'angine de poitrine. (*Presse Méd.*, N° 79, 2 octobre 1929).

GLEY et KISTHINIOS. — A propos de l'action des extraits pancréatiques sur la pression artérielle. (*Soc. de Biol.*, 20 mars 1929).

— Sur la nature de la substance hypotensive du pancréas. (*Presse Méd.*, 12 avril 1930).

GIROUX et KISTHINIOS. — Les extraits pancréatiques désinsulinés en thérapeutique. Masson, 1931.

LOEPER. — Thérapeutique médicale, t. VI. Masson, 1933.

ZUNZ. — Eléments de pharmaco-dynamie spéciale. Masson, 1932.

TIFFENEAU. — Précis de Pharmacologie.

HAZARD. — Les récentes acquisitions en thérapeutique. (*Journal de Médecine et de Chirurgie Pratiques*, 10 déc., tome C.

KERVAREC et ENAGESCO. — L'action des extraits pancréatiques privés d'insuline dans l'hypertension artérielle. (*Progrès Méd.*, N° 5, 1930).

TARGOWLA et RUBENOVITCH. — Syndrôme d'évolution sénile améliorée par le traitement à l'hormone hypotensive de pancr. (*Encéphale*, janv. 1930).

R. DILLARD. — Des différents modes de traitement de l'anxiété névropathique. Thèse de Paris, 1930.

